



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 48 969 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/44

②① Aktenzeichen: 100 48 969.9
②② Anmeldetag: 23. 8. 2000
④③ Offenlegungstag: 14. 3. 2002

DE 100 48 969 A 1

⑦① Anmelder:
Müller-Schwefe, Gerhard, Dr.med., 73092
Heiningen, DE

⑦④ Vertreter:
Rüger und Kollegen, 73728 Esslingen

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Flupirtin zur Tinnitusbehandlung

⑤⑦ Es ist die Verwendung von Flupirtin zur Behandlung
von Tinnitus beschrieben.

DE 100 48 969 A 1

[0001] Extreme Schmerzen, die durch Verletzungen hervorgerufen werden, können ebenso zu chronischen Schmerzen führen, wie durch beispielweise entzündliche Vorgänge verursachte Schmerzen geringerer Intensität. Dabei wird davon ausgegangen, dass an den Nervenzellen des zentralen Nervensystems neuroplastische Vorgänge ablaufen. Diese verändern beteiligte neuronale Zellen. Die Zellen beginnen entweder sehr empfindlich für schwache Reize zu werden oder selbst Signale auszusenden, ohne dass von außen triggernde Signale ankommen.

[0002] Sobald diese Veränderung eingetreten ist, nimmt der Patient weiterhin Schmerzen wahr, obwohl der ursprünglich schmerzauslösende Reiz nicht mehr vorhanden ist. Es entsteht eine Art Schmerzgedächtnis in Form einer Regelschleife, die sich selbst stabilisiert.

[0003] Der äußere Schmerzreiz führt zu einer Ausschüttung von Glutamat und Substanz P. Das Glutamat bindet an Rezeptoren der Zellmembran und ermöglicht das vermehrte Einstromen von Ca^{2+} -Ionen in die Nervenzelle. Die Substanz P aktiviert sekundäre Botenstoffe.

[0004] Hierdurch werden Reaktionen im Sekunden- und Minutenbereich beobachtet. Es treten auch über Stunden oder Tage zu beobachtende Veränderungen auf, von denen angenommen wird, dass sie an der Expression von Genen beteiligt sind, beispielsweise von Immediate Early Gens (IEGs). Die IEGs schalten bestimmte Zielgene ein, die Ionenkanäle an der Zellmembran, Rezeptoren, Neurotransmittersubstanzen sowie sekundäre Botenstoffe erzeugen. Dadurch treten Veränderungen der Neuronen auf, in Gestalt zusätzlicher Membranrezeptoren, und es steht auch eine erhöhte Menge an Neurotransmittern zur Verfügung.

[0005] Nach den heutigen Kenntnissen ist an dieser Entstehung chronischer Schmerzen unter anderem der MNDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor) beteiligt. Es handelt sich hierbei um einen Calcium-Ionenkanal, der im Ruhezustand durch ein Mg^{2+} -Ion versperrt ist, das das Einstromen von Ca^{2+} -Ionen verhindert. Diese Magnesiumionen, auch Magnesiumblock bezeichnet, wirken gleichsam als Stöpsel für den Calciumionenkanal.

[0006] Bei einer Depolarisation der Zellmembran, beispielsweise durch Glutamat oder elektrische Signale verschwindet der Magnesiumblock und es können Ca^{2+} -Ionen in erhöhtem Maße in die Zelle einströmen.

[0007] Der erhöhte Calciumspiegel erhöht kurz gesagt die "Reizbarkeit" der Zelle. Es kann eine Signalverstärkung für die neuronalen Reize auftreten bis hin zu einer autonomen Signalerzeugung ohne einen von außen kommenden Reiz. In einem Rückkopplungsmechanismus wird so das Schmerzgedächtnis stabilisiert. Die bisherigen Therapien zur Behandlung von chronischen Schmerzen gehen von der Annahme aus, dass in der Rückkopplungsschleife eine Abschwächung erfolgen muss, damit die veränderten Zellen ihr Verhalten vergessen und den normalen Zustand zurückkehren.

[0008] Zu diesem Zweck werden Wirkstoffe verabreicht, die das Ausströmen von Kalium-Ionen durch Kalium-Ionenkanäle verstärken, wenn die Zellmembran ihr Ruhepotenzial erreicht hat. Das Ausströmen von Kalium-Ionen hat eine Hyperpolarisation der Zellmembran zur Folge, wodurch umgekehrt das Einstromen von Ca^{2+} -Ionen verhindert wird. Dadurch verringert sich das Signalpotential und die Zelle beginnt in den Normalzustand zurückzukehren, indem sie eine normale Reizempfindlichkeit zeigt.

[0009] Ein geeigneter Wirkstoff der Neuronen gegen übermäßiges Einstromen von Ca^{2+} -Ionen schützt, ist Flupirtin (Ethyl-N-[2-amino-6-(4-fluorphenylmethylamino)pyri-

din-3-yl)cabamat). Dieser Wirkstoff öffnet die sogenannten "einwärts gerichteten K^{+} -Kanäle" und ermöglicht so einen Ausstrom von Kaliumionen, wodurch die Zelle entsprechend polarisiert wird. Die Hyperpolarisation der Zellmembran infolge der ausgeströmten K^{+} -Ionen deaktiviert bzw. verhindert die Aktivierung der MNDA-Rezeptoren durch eine Stabilisierung des Mg^{2+} -Blocks und schützt somit die Zelle vor dem Einstrom von Ca^{2+} -Ionen, wie dies bei exzessiver neuronaler Erregung auftritt.

[0010] Der Erfinder ist von der Annahme ausgegangen, dass dem Tinnitus eine ähnliche neuronale Lern- und Regelschleife zugrunde liegt, die dazu führt, dass der Patient ständig ein entsprechendes akustisches Signal wahrnimmt, obwohl am Außenohr kein entsprechender von außen kommender Schallreiz auftritt. Es wird vermutet, dass an den Nervenzellen der Hörbahn ähnliche oder gleiche neuroplastische Veränderungen stattfinden wie sie für die Schmerzchronifizierung bereits untersucht und beschrieben sind.

[0011] Die Untersuchungen darüber, wie einzelnen das Signalgedächtnis wirksam ist, sind noch nicht abgeschlossen. Vermutlich aber sind ähnliche Mechanismen wirksam, wie bei Schmerzchronifizierung.

[0012] Neuronale Zellen, die für die akustische Wahrnehmung zuständig sind, werden vermutlich bei Tinnitus in einen Zustand überführt, der dem Zustand sensibler (afferent) neuronaler Zellen im Zustand der Schmerzchronifizierung entspricht und als "Wind-up" bezeichnet wird. Bei der Schmerzchronifizierung sind die bekannten Auslöser sehr heftige oder wiederholte Schmerzinformationen.

[0013] Bei akustischen Reize verarbeitenden Nervenzellen kann dies Traumatisierung durch extreme Schallereignisse oder länger andauernde Geräuschbelästigung von geringer Intensität sein. Ursachen können auch Mangelerscheinungen infolge von Sauerstoffmangel und Ernährungs-mangel sein, z. B. Durchblutungsstörung durch Stress, Entzündungen, Schlaganfall oder Anders. Die Mangelerscheinungen führen auch zur Glutamatausschüttung mit den oben erwähnten Folgen.

[0014] Die bisherigen Untersuchungen an über 90 Patienten mit akutem, subakutem oder chronischem Tinnitus führten bei 70% zu einem vollständigem Verschwinden des Tinnitus. Die notwendige Behandlungszeit betrug 14 Tage bis zu sechs Monaten.

[0015] Bei den übrigen Patienten ist eine deutliche Verbesserung eingetreten. Die Verbesserung blieb auch nach dem Absetzen des Wirkstoffs.

[0016] Nach den Ergebnissen ist zu vermuten, dass die Therapiedauer bis zum Erfolg mit der Dauer der Erkrankung korreliert ist, d. h. eine längere Erkrankung erfordert eine längere Therapie. Analog zu den Erfahrungen mit chronifizierten Schmerzen ist davon auszugehen, dass einige Patienten eine Langzeittherapie benötigen.

[0017] Der Wirkstoff Flupirtin kann oral, rektal, intravenös oder intramuskulär (systemisch) verabreicht werden. Die verwendeten Dosen liegen im Bereich wie sie auch zur Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt werden. Die Dosen liegen zwischen 200 mg und 600 mg pro 24 Stunden. Sie werden in drei bis vier Portionen pro Tag im Abstand von ca. 6 bis 8 Stunden dargereicht.

[0018] Eine weitere mögliche Applikationsform ist die lokale Gabe an Nervenzellen der Hörbahn über Mikropumpensysteme.

[0019] Die Behandlung mit Flupirtin kann und sollte gleichzeitig mit der Behandlung der Ursachen für den Tinnitus beginnen. Der gleichzeitige Behandlungsbeginn vermeidet "Lerneffekte", die den Tinnitus verstärken oder aufrechterhalten, d. h. chronisch werden lassen. Bei bereits chronischem Tinnitus vermag der Wirkstoff und/oder das Thera-

pieprinzip entstandene neuroplastische Veränderungen rückgängig zu machen.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Wirkstoffs bei der Behandlung von Tinnitus, wobei der Wirkstoff einen begünstigenden Einfluss auf das Ausströmen von Kalium-Ionen aus einer Nervenzelle aufweist, um den Calcium-Ionen-Einstrom zumindest zu vermindern. 5
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein zumindest mittelbar wirkender NMDA-Antagonist (glutamtergener N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor) ist. 10
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff die einwärts gerichteten K⁺-Kanäle öffnet. 15
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff einer Depolarisation einer neuronalen Zelle entgegenwirkt. 20
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ethyl-N-[2-amino-6-(4-fluorphenylmethylamino)pyridin-3-yl]cabamat (Flupirtin) ist. 25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -